

EPO 4/6330



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO

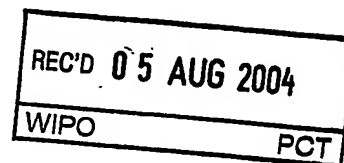


Oficina Española
de Patentes y Marcas

EPO - DG 1

29. 07. 2004

(82)



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301461, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 13 de Junio de 2003.

Madrid, 16 de Junio de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M^a DEL MAR BIARGE MARTÍNEZ

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

PCT/EP200 4 / 0 0 6 3 3 0
INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD P200301461					
Fecha 13 JUNY 2003 Hora 12:48					
FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.					
FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.					
(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: CÓDIGO					
(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.		NOMBRE		NACIONALIDAD	CÓDIGO PAÍS
				ES	ES
				DN/CIF A-08095762	CNAE 24.421
				PYME 3	
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:					
DOMICILIO Gall 30-36					
LOCALIDAD Esplugues de Llobregat					
PROVINCIA Barcelona					
PAÍS RESIDENCIA España					
NACIONALIDAD Española					
TELÉFONO 933 94 64 00					
FAX 934 73 87 24					
CORREO ELECTRÓNICO ntm@salvat-lab.es					
CÓDIGO POSTAL 08950					
CÓDIGO PAÍS ES					
CÓDIGO PAÍS ES					
(7) INVENTOR (ES):		APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD
1. Fernández Serrat				Anna	Española
2. Serra Comas				Carmen	Española
3. Balsa López				Dolors	Española
(8)		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:			
<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR		<input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL			
<input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		<input type="checkbox"/> CONTRATO			
		<input type="checkbox"/> SUCESIÓN			
(10) TÍTULO DE LA INVENCION:					
Nuevas benzamidas como moduladores de PPARgamma					
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:					
<input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO					
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR					
FECHA					
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA	
PAÍS DE ORIGEN					
(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES					
<input type="checkbox"/>					
(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)					
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:				FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE	
<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 45				<input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN	
<input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REVINDICACIONES: 25				<input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD	
<input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:				<input checked="" type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA	
<input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:				<input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS	
<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN				<input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN	
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD				<input checked="" type="checkbox"/> OTROS: Adquisición de derechos	
<input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD					
FIRMA DEL FUNCIONARIO					

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL
REPROGRAFÍA
Panamá, 1 - Madrid 28071

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

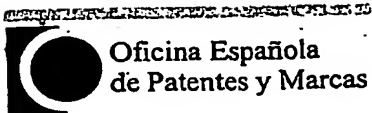
ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Informacion@oepm.es

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

200301461

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

4. Llebaría Soldevila
5. Farrerons Gallemí
6. Miquel Bono
7. Catena Ruíz
8. Lagunas Arnal
9. Cordoní Montoya
10. Salcedo Roca
11. Toledo Mesa
12. Marrero González
13. Haro Bautista
14. Fernández García

Amadeu
Carles
Ignasi
Juan Lorenzo
Carmen
Arnau
Carolina
Natividad
Pedro
Diego
Andrés

Española
Española
Española
Española
Española
Española
Española
Española
Española
Española
Española

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NUMERO

FECHA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200301461

FECHA DE PRESENTACIÓN

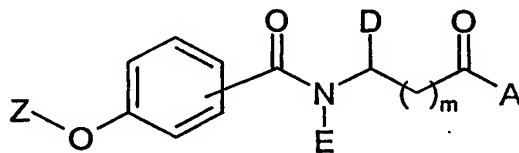
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevas benzamidas como moduladores de PPARgamma

Compuestos de estructura general (I), donde m es 0 ó 1; el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición meta o en posición para; -A es un radical hidroxilo, alcoxilo, o amino opcionalmente sustituido; -D y -E son independientemente -H o un radical de carbono seleccionado entre varias posibilidades; y -Z es un radical de carbono que se selecciona entre varias posibilidades. Dichos compuestos son moduladores del receptor PPARgamma y, por tanto, útiles para la prevención y el tratamiento de patologías mediadas por dicho receptor, tales como, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipercolesterolemia, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades óseas y cáncer.

GRÁFICO



(I)

(VER INFORMACIÓN)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA

13 JUNY 2003 Hora



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21 NÚMERO DE SOLICITUD
P 20 03 014611

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

62 PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

71 SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.

DOMICILIO Gall, 30-36
08950 - Esplugues de Llobregat

NACIONALIDAD Española

72 INVENTOR (ES)

1. Fernández Serrat, Anna
2. Serra Comas, Carme

3. Balsa López, Dolors
4. Llebaria Soldevila, Amadeu
5. Farrerons Gallemí, Carles

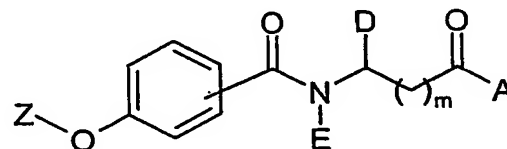
6. Miquel Bono, Ignasi
7. Catena Ruiz, Juan Lorenzo
8. Lagunas Arnal, Carmen

9. Cordomí Montoya, Arnau
10. Salcedo Roca, Carolina
11. Toledo Mesa, Natividad

12. Marrero González, Pedro
13. Haro Bautista, Diego
14. Fernández García, Andrés

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(I)

54 TÍTULO DE LA INVENCION

Nuevas benzamidas como moduladores de PPARgamma

57 RESUMEN

Nuevas benzamidas como moduladores de PPARgamma

Compuestos de estructura general (I), donde m es 0 ó 1; el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición meta o en posición para; -A es un radical hidroxilo, alcoxilo, o amino opcionalmente sustituido; -D y -E son independientemente -H o un radical de carbono seleccionado entre varias posibilidades; y -Z es un radical de carbono que se selecciona entre varias posibilidades. Dichos compuestos son moduladores del receptor PPARgamma y, por tanto, útiles para la prevención y el tratamiento de patologías mediadas por dicho receptor, tales como, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad, hipercolesterolemia, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades óseas y cáncer.

Nuevas benzamidas como moduladores de PPAR γ

La presente invención se refiere a nuevas benzamidas que actúan como moduladores del receptor PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*), así como a procedimientos y a intermedios útiles para su
5 preparación, y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

10 Los *peroxisome proliferator activated receptors* (PPARs) pertenecen a la superfamilia de factores de transcripción conocidos como receptores nucleares, familia que incluye los receptores de esteroides, retinoides y de la hormona tiroidea. Se han identificado tres subtipos de PPARs en humanos, roedores y *Xenopus*, denominados PPAR α , PPAR β/δ y PPAR γ , cada uno
15 codificado por un gen diferente y presentando diferente distribución tisular.

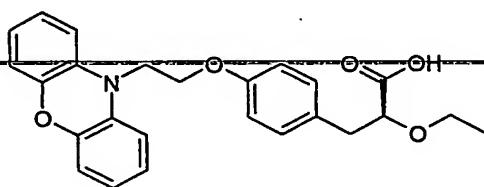
El gen que codifica PPAR γ se transcribe en humanos en tres especies diferentes de RNAm (PPAR γ 1, PPAR γ 2 y PPAR γ 3) mediante diferente ajuste (*splicing*) y utilización del promotor (Fajas *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 18779-18789). La isoforma PPAR γ 1 presenta una amplia distribución tisular,
20 mientras que la PPAR γ 2 y la PPAR γ 3 se hallan confinadas en determinados tejidos: la expresión de PPAR γ 2 está restringida al tejido adiposo, y la de PPAR γ 3 se halla localizada tanto en tejido adiposo como en macrófagos (Fajas *et al.*, *FEBS Lett.* **1998**, 438, 55-60).

25 Las diferencias detectadas tanto en distribución tisular como en perfil de activación de las isoformas de PPARs, sugieren su implicación en diferentes funciones fisiológicas, jugando un papel central en homeóstasis y metabolismo lipídico (Vamecq *et al.*, *Lancet* **1999**, 354, 141-148). Estas
30 funciones incluyen, por ejemplo, el transporte lipídico en plasma y el catabolismo de ácidos grasos, la regulación de la sensibilidad a la insulina y de los niveles de glucosa en sangre, la diferenciación de los macrófagos que resulta en la formación de placas ateroscleróticas, la respuesta inflamatoria, la carcinogénesis, la hiperplasia o la diferenciación adipocitaria, siendo esta
35 última la función más contrastada del receptor PPAR γ (Grimaldi, *Prog. Lipid Res.* **2001**, 40, 269-281, Schiller *et al.*, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 14133-14137). Así pues, el descubrimiento de estos factores de transcripción

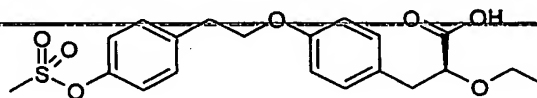
ha proporcionado nuevas dianas farmacológicas para el desarrollo de agentes terapéuticos útiles para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como diabetes, obesidad y dislipidemia.

- 5 La diabetes *mellitus* no insulino dependiente (DMNID) o diabetes de tipo 2 se caracteriza por la resistencia de los tejidos periféricos, incluyendo músculo, hígado y tejido adiposo, a la acción de la insulina. Las glitazonas, compuestos agonistas selectivos de PPAR γ , son fármacos que reducen la resistencia a la insulina y disminuyen los niveles de glucosa en sangre. En la actualidad dos
10 productos pertenecientes a esta familia, rosiglitazona y pioglitazona, han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en humanos.

- En estos últimos años se ha invertido un gran esfuerzo en el diseño de nuevos fármacos que mejoren el perfil de efectos secundarios de las
15 glitazonas clásicas, presenten una mayor afinidad como ligandos de PPAR γ y aumenten su potencia en diabetes tipo 2. Este diseño racional ha rendido compuestos estructuralmente diversos que presentan una gran potencia y selectividad. De entre todos ellos es interesante destacar los derivados de tipo 2-alcoxifenilpropiónicos, ragaglitazar (1, EP 1049684) y tesaglitazar (2,
20 EP 1084103), compuestos que actualmente se hallan en fase de investigación clínica III y II respectivamente.



(1)

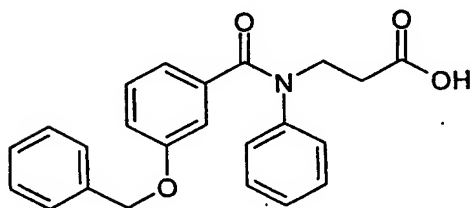


(2)

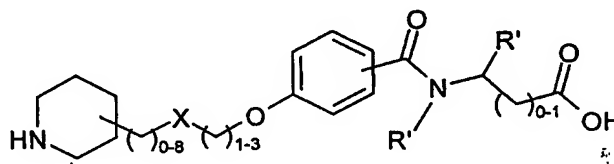
- 25 La utilización de compuestos que bloqueen total o parcialmente la actividad del receptor PPAR γ es útil en la inhibición de la diferenciación adipocitaria, lo que constituye un tratamiento efectivo para la obesidad.

- Se comprende, pues, que tiene gran interés el proporcionar nuevos agentes
30 terapéuticos que sean moduladores selectivos del receptor PPAR γ .

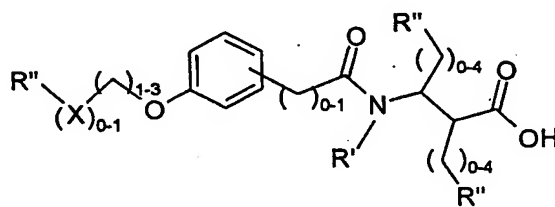
Rhône Poulenc Rorer ha descrito el derivado de tipo benzamídico (3) como un antagonista selectivo del receptor de endotelina A (*Eur. Med. Chem.* 1997, 32, 515-522). Por otro lado, Merck ha descrito las benzamidas de fórmula general (4) como antagonistas del receptor de fibrinógeno (US5648368). Posteriormente, Dupont Pharmaceuticals ha descrito las amidas de fórmula general (5) como inhibidores de la metaloproteasa y TNF- α (WO 01/70734). Estos compuestos son estructuralmente próximos a los de la presente invención, pero han sido descritos para usos diferentes.



(3)



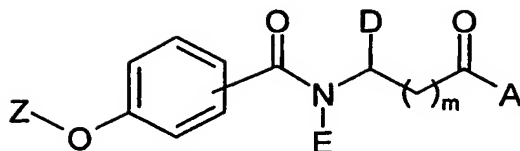
(4)



(5)

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

Según un aspecto de la presente invención, se proporcionan nuevos compuestos de fórmula (I),



(I)

5 sus estereómeros y las mezclas de los mismos, sus polimorfos y las mezclas de los mismos, y los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde el anillo bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o en posición *para* y,

10 -A es un radical seleccionado entre el grupo formado por -OR1 y -NR2R3; donde R1, R2 y R3 representan independientemente -H o -(C1-C4)-alquilo;

m es 0 ó 1;

15 -D y -E son -H o bien radicales de carbono del tipo -G-I-J-K donde

-G- es un enlace o bien un birradical que se selecciona independientemente entre -(CH2)1-4-, -(CH2)1-4-O-, -(CH2)1-4-S-, -(CH2)1-4-O-(CH2)1-4- y -(CH2)1-4-S-(CH2)1-4-;

-I- es un birradical de un ciclo seleccionado entre los siguientes grupos:

20 a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre

25 -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO2, -CN, -F, -Cl, -Br, (C1-C4)-alcanoílo, (C1-C4)-alcoxicarbonilo, (C1-C4)-alcanoíloxilo, (C1-C4)-alquilsulfinilo, (C1-C4)-alquilsulfenilo, (C1-C4)-alquilsulfonilo, (C1-C4)-alquiloxi-SO2-, (C1-C4)-alquil-SO2O-, -NR2R3, -CONR2R3, (C1-C4)-alquilo sustituido opcionalmente por

30 uno o varios -OH o -F, y (C1-C4)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- 5 b) un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 10 c) benceno o benceno sustituido opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 15 d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 20
- 25
- 30
- 35

-J- es un enlace o bien un birradical seleccionado entre los siguientes grupos:

- a) $-(CH_2)_{1-4}$ -alquilideno;
- b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-,
-NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-,
-SO₂NR₂-; y
- c) -O-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-S-,
-SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-,
-OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-,
-(C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-,
-(C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-,
-NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-,
-NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-,
-NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;

-K es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

- a) -H;
- b) -(C₁-C₄)-alquilo;
- c) un radical de un ciclo seleccionado entre los siguientes:
ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y
ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno
o varios radicales seleccionados independientemente entre
-OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por
uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- d) un radical procedente de un heterociclo de cinco o seis
miembros que contiene de uno a tres heteroátomos
seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho
heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios
radicales seleccionados independientemente entre -OH,
oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,

(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
 -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por
 uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

- e) fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios
 radicales seleccionados independientemente entre -OH,
 -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
 (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo
 sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y
 (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios
 -OH o -F;

-Z

es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

- a) -Q-I-J-T donde

-Q- es un birradical -(CH₂)₁₋₃;

-I- es tal y como se ha definido anteriormente;

-J- es tal y como se ha definido anteriormente;

-T es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

a.a) -H;

a.b) -(C₁-C₄)-alquilo;

a.c) un radical procedente de un ciclo seleccionado entre
 ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y
 ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente
 con uno o varios radicales seleccionados
 independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH,
 -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
 (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

- 5 a.d) un radical procedente de un heterociclo de cinco o
seis miembros que contiene de uno a tres
heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo
estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por
uno o varios radicales seleccionados
independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH,
-NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
10 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 15 a.e) fenilo, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o
varios radicales seleccionados independientemente
entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
20 (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
-
- 25 a.f) un radical procedente de un sistema bicíclico
consistente en un benceno fusionado con un anillo de
cinco o seis miembros que opcionalmente puede
contener de uno a tres heteroátomos seleccionados
entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados independientemente entre -OH, oxo
30 (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
35 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente

por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T donde
s es 2 ó 3;

-X- se selecciona entre el grupo formado por -O-, -S-, -SO-,
-SO₂- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado entre el
grupo:

b.a) -H;

b.b) -(C₁-C₁₀)-alquilo;

b.c) cicloalquilo, cicloalquil-CO-, cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo
y cicloalquil-(C₁-C₃)-alcanoílo, donde el cicloalquilo es
un anillo de cinco o seis miembros que puede estar
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F, y -(C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios OH o F;

b.d) fenilo, fenilo-CO-, fenilo-(C₁-C₃)-alquilo y
fenilo-(C₁-C₃)-alcanoílo, pudiendo estar dicho anillo
aromático opcionalmente sustituido por uno o varios
radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

b.e) un heterociclo, heterociclo-CO-,
heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo y
heterociclo-(C₁-C₃)-alcanoílo, donde el heterociclo es

un anillo de cinco o seis miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-P- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄-;

-I- es tal y como se ha definido anteriormente;

-J- es tal y como se ha definido anteriormente;

-T es un radical tal y como se ha definido anteriormente;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T donde

u es 1 ó 2;

-R₅ es un radical seleccionado entre el grupo:

c.a) -H;

c.b) -(C₁-C₁₀)-alquilo;

c.c) cicloalquilo y cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo, donde cicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios

radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

c.d) fenilo y fenilo-(C₁-C₃)-alquilo, pudiendo estar dicho anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o varios radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,

5

(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

10

c.e) un heterociclo y heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo, donde el
 heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que
 contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados
 entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo
 opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
 seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
 -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,

15

(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

20

-P- es tal y como se ha definido anteriormente;
 -I- es tal y como se ha definido anteriormente;
 -J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
 -T es tal y como se ha definido anteriormente;

25

d) -(CH₂)_s-NR₆R₇ donde s es tal y como se ha definido
 anteriormente y R₆R₇ junto con el N están unidos formando
 un ciclo de cinco o seis miembros que puede contener
 opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales
 seleccionados entre el grupo formado por O, S y N, y puede
 estar fusionado o sustituido con uno o dos ciclos de cinco o
 seis miembros que pueden contener a su vez uno o varios
 heteroátomos seleccionados entre grupo formado O, S y N,
 pudiendo estar opcionalmente todos ellos sustituidos por uno o
 varios radicales seleccionados independientemente entre -OH,
 oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,

30

35

(C₁-C₄)-alcanofloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
 -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 5 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente
 por uno o varios -OH o -F; y

- e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇ donde u es tal y como se ha definido
 anteriormente y R₆R₇ son tal y como se han definido
 anteriormente;

10

Aunque sin mencionar los usos objeto de la presente invención, en algunos
 documentos del estado de la técnica (*cf.* *Eur. Med. Chem.* **1997**, *32*,
 515-522, US 5648368 y WO 01/70734) se han descrito químicamente
 algunos productos que quedan incluidos dentro de la fórmula general (I). Por
 15 ello, se excluyen del alcance de la protección de la presente invención los
 productos de fórmula (I) en los que se da alguna de las siguientes
 circunstancias: que simultáneamente m sea 1 y -E sea -H, fenilo o bencilo no
 sustituidos; o que -Z sea un radical donde -T sea -H, -J- sea un enlace y -I-
 sea piperidinilo unido al birradical -P- o -Q- a través de sus posiciones 2-, 3- ó
 20 4-.

En una realización particular de este aspecto de la invención, en los
 compuestos de fórmula (I) -E es -H, y -D es un radical del tipo -G-I-J-K.

En otra realización particular del mismo aspecto de la invención -E es un

25 radical del tipo -G-I-J-K, y -D es -H. En otra realización particular del mismo
 aspecto de la invención m es 0. En otra realización particular del mismo
 aspecto de la presente invención m es 0, -E es -H, y -D es un radical del tipo
 -G-I-J-K. En otra realización particular del mismo aspecto de la invención m
 es 0, -E es un radical del tipo -G-I-J-K y -D es -H. En otra realización
 30 particular del mismo aspecto de la invención -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T.
 En otra realización particular del mismo aspecto de la invención m es 0 y -Z
 es un radical del tipo -Q-I-J-T. En otra realización particular del mismo
 aspecto de la invención -Z es un radical del tipo -(CH₂)₅-X-P-I-J-T. En otra
 realización particular del mismo aspecto de la invención m es 0 y -Z es un
 35 radical del tipo -(CH₂)₂-O-P-I-J-T. En otra realización particular del mismo
 aspecto de la invención m es 0 y -Z es un radical del tipo -(CH₂)₂-NR₄-P-I-J-T.

En otra realización particular del mismo aspecto de la invención -A es un radical de tipo -OR1.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones los términos (C₁-C₄)-alquilo, (C₁-C₁₀)-alquilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, (C₁-C₄)-alcanolio, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo y (C₁-C₄)-alcanolioxilo se entienden como lineales o ramificados.

10 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variaciones, tales como "comprendiendo", no pretenden excluir otros aditivos, componentes, elementos o pasos.

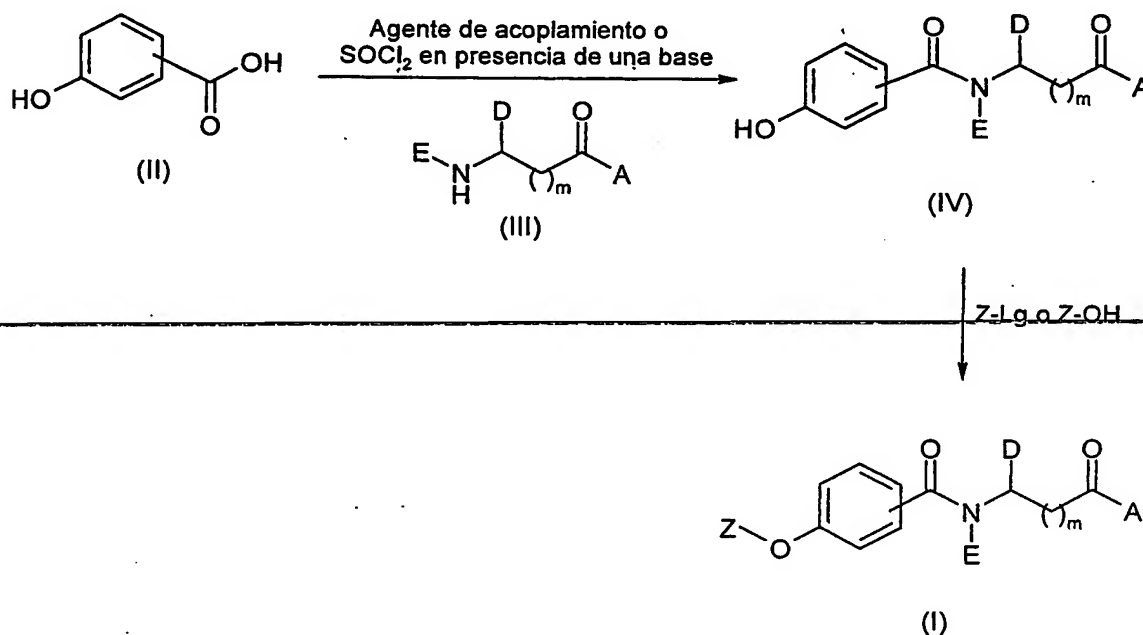
Algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales. La presente invención abarca todos los posibles estereómeros y sus mezclas, en particular sus mezclas racémicas.
15 La obtención de un único enantiómero puede conseguirse mediante alguno de los procedimientos comúnmente empleados, por ejemplo, por separación cromatográfica de la mezcla racémica sobre una fase estacionaria quiral, por resolución de la mezcla racémica mediante técnicas de cristalización fraccionada de sus sales diastereoisoméricas, por síntesis quiral, por
20 resolución enzimática o por biotransformación.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, las sales de adición de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, así como las sales de adición con ácidos orgánicos tales
25 como acético, benzenosulfónico, benzoico, camfosulfónico, mandélico, metanosulfónico, oxálico, succínico, fumárico, tartárico y maleico. Asimismo, cuando existe un protón ácido en los compuestos de tipo (I) éste puede ser reemplazado por un ión metálico, como por ejemplo un ión de un metal alcalino, un ión de un metal alcalinotérreo, o un ión aluminio; o bien puede
30 coordinarse con una base orgánica o inorgánica. Una base orgánica aceptable incluye dietilamina y trietilamina. Una base inorgánica aceptable incluye hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico y hidróxido sódico. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones con carga y de la valencia de los
35 cationes y aniones.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden existir como formas no solvatadas o como solvatos, por ejemplo como hidratos. La presente invención comprende todas las formas anteriormente citadas que sean farmacéuticamente activas. Algunos de los compuestos de fórmula general (I) pueden presentar polimorfismo, comprendiendo esta invención todas las formas polimórficas posibles.

Los compuestos de estructura general (I) pueden ser preparados siguiendo distintos métodos perfectamente conocidos para cualquier persona experta en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados utilizando los métodos que se describen a continuación, así como otros procedimientos conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Los métodos preferidos incluyen, pero no quedan limitados, a los procedimientos generales que se presentan en los esquemas adjuntos.

Método A

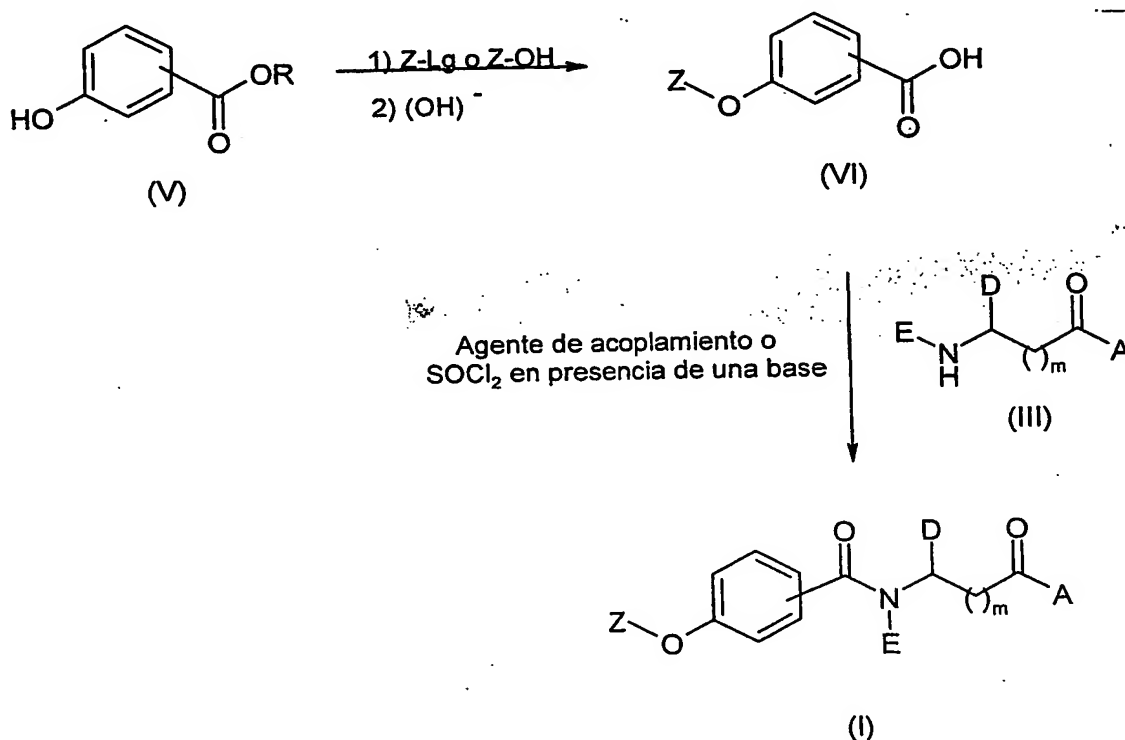


Según un primer método (Método A) el ácido fenólico (II) se trata con la amina (III) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado, como por ejemplo la combinación de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), o bien con cloruro de tionilo en presencia de

una base terciaria como trietilamina (Elmore, *Amino Acids Pep. Proteins* **2001**, 32, 107-162). Los compuestos finales se obtienen, mediante
 eterificación de Williamson, por desplazamiento de un grupo saliente (Lg)
 unido a un radical de tipo -Z con el fenol (IV) (utilizando por ejemplo NaH,
 5 K_2CO_3 o Cs_2CO_3 como bases, en un disolvente como DMF o acetona;
 Bal-Tembe *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 1381-1388; Cantello *et al.*, *J.*
Med. Chem. **1994**, 37, 3977-3985, Solar *et al.*, *J. Org. Chem.* **1966**, 31,
 1996-1997; EP 875510), o bien mediante reacción de Mitsunobu entre (IV) y
 un alcohol de tipo Z-OH en presencia de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y
 10 trifenilfosfina en tetrahidrofurano como disolvente (Mitsunobu, *Synthesis*
1981, 1; Hughes, *Org. React.* **1992**, 42, 335).

Método B

15

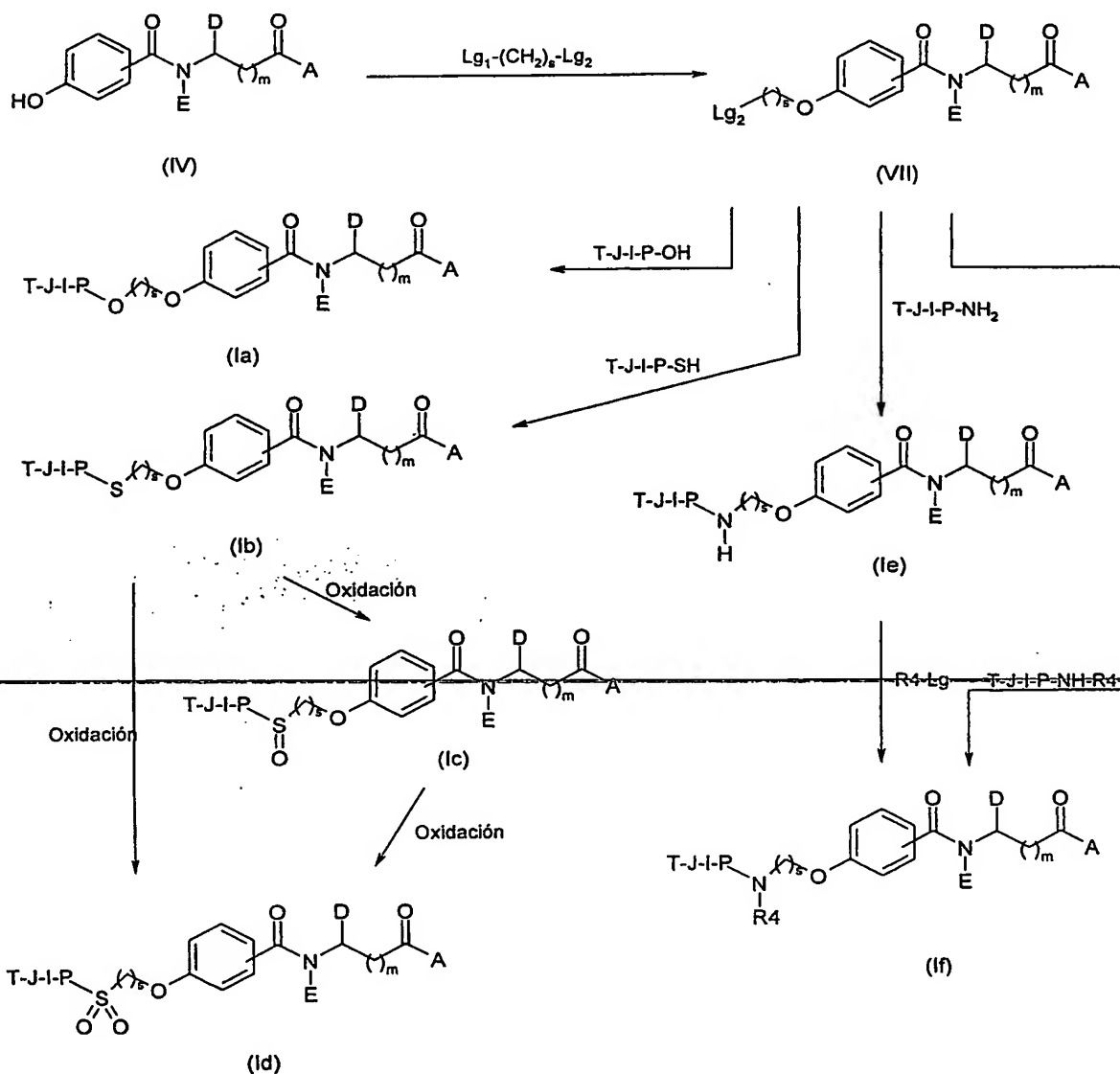


Una estrategia alternativa (Método B) consiste en la alquilación previa del
 fenol de los ésteres (V). Tras hidrólisis básica del éster resultante, los
 compuestos finales (I) se sintetizan por reacción con la amina (III).

20

- Los compuestos de tipo Z-OH o Z-Lg son productos ya descritos, algunos de ellos son comercialmente asequibles, o pueden ser preparados siguiendo métodos análogos a los empleados para la síntesis de otros ya conocidos, como los que se detallan en las publicaciones EP 03062228; WO 97/31907; WO 01/00603; Daoud *et al.*, *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, 66, 316-318 y Aquino, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 562-569.

Método C

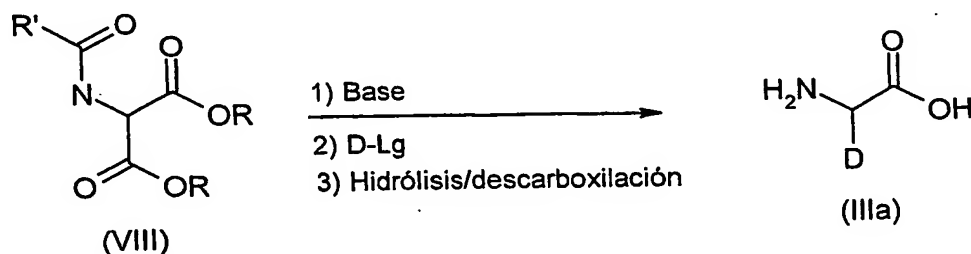


- Cuando -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_s-X-P-I-J-T$ puede seguirse un procedimiento alternativo de alquilación del fenol (Método C). En este caso se trata el fenol (IV) con el derivado alquilidénico doblemente funcionalizado adecuado (EP 875510) y, a continuación, se realiza una reacción de
- 5 sustitución nucleófila con el alcohol, amina o tiol de interés. Los derivados de tipo sulfóxido (Ic) y sulfona (Id) se obtienen por oxidación del correspondiente tioéter (Ib) en presencia de agentes oxidantes como, por ejemplo, agua oxigenada o ácido *m*-cloroperbenzoico.
- 10 Este mismo método puede emplearse siguiendo la estrategia inversa, es decir, por alquilación en primer lugar del fenol del éster (V), posterior desprotección del mismo y, a continuación, acoplamiento con la amina de interés (III).
- 15 Algunos de los compuestos de tipo amínico (III) son productos comerciales, especialmente cuando estos son α -aminoácidos (m es 0 y E es H). Otros se encuentran ya descritos, o bien pueden sintetizarse siguiendo distintas rutas, la mayoría de las cuales han sido descritas (March, *Advanced Organic Chemistry*, 1991, Ed. John Wiley & Sons; Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1997, Ed. Wiley-VDH).
- 20

Una aproximación para la preparación de los α -aminoácidos (IIIa) es la síntesis de Sorensen (Mori, *Tetrahedron* 1985, 2369-77; Esquema 1), en la que, se alquila un acilamidomalonato de dialquilo en medio básico y, tras

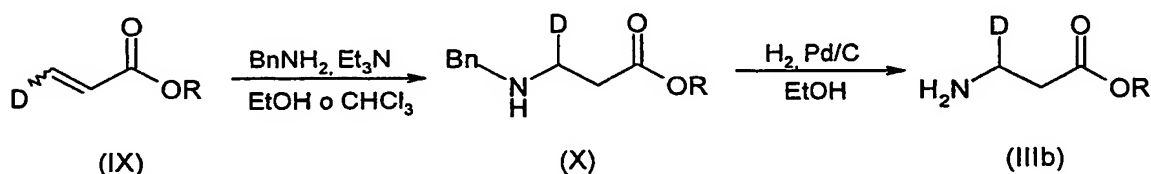
25 posterior hidrólisis y descarboxilación se obtienen los α -aminoácidos (IIIa) de interés.

Esquema 1



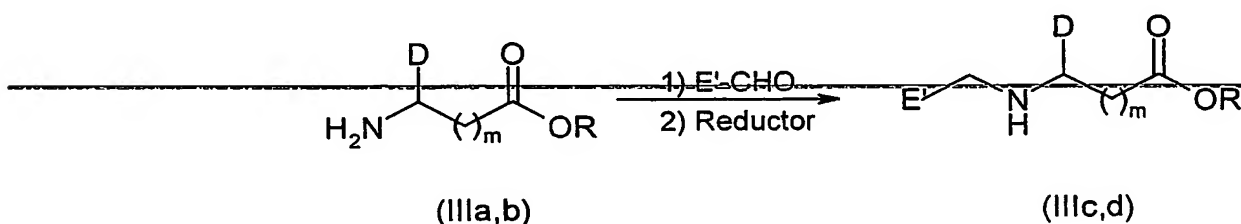
Una ruta posible para la preparación de los β -aminoácidos (IIIb) es la que se presenta en el Esquema 2, en la que tras la adición de benzilamina a un éster α,β -insaturado de interés y posterior desprotección de la amina resultante mediante hidrogenación catalítica se obtienen los compuestos de interés (IIIb).

Esquema 2

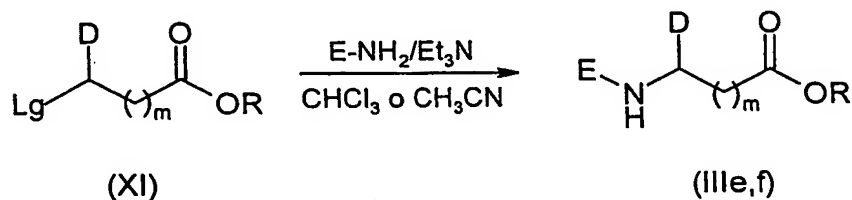


Las glicinas y β -alaninas *N*-sustituidas pueden sintetizarse por las vías que se presentan a continuación, bien por aminación reductiva de la glicina o alanina correspondiente con el aldehído adecuado (Esquema 3) utilizando reductores tales como NaBH_4 , NaBH_3CN o $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$, o bien por sustitución nucleófila del éster (XI) correspondiente con la amina adecuada (Esquema 4).

Esquema 3



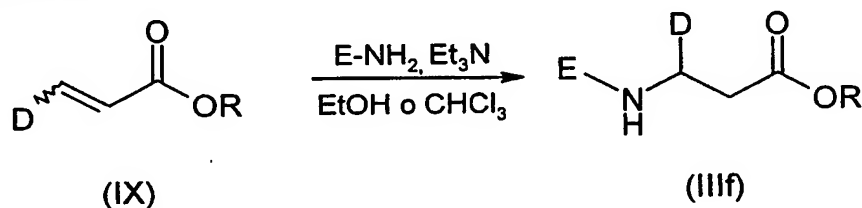
Esquema 4



Un procedimiento alternativo para la síntesis de β -alaninas sustituidas (III) sería la síntesis de Michael aplicada ya en esquemas anteriores (Esquema 5).

5

Esquema 5



La conversión de un compuesto de fórmula (I) en otro distinto, contempla la transformación del grupo -COA en otro grupo diferente. Las modificaciones consideradas son, por un lado, la hidrólisis del sustituyente -COOR1, donde -R1 representa un resto -(C₁-C₄)-alquilo, para rendir el correspondiente ácido carboxílico, y por otro, la aminación del grupo -COOR1 para obtener las amidas correspondientes -CONR2R3. Los métodos de hidrólisis utilizados son los usuales, empleando, por ejemplo, hidróxido alcalino en metanol acuoso. Los procedimientos de aminación son los comúnmente empleados, por tratamiento del derivado carboxílico de partida con amoníaco acuoso en tetrahidrofurano/metanol, o bien con la dialquilamina adecuada en un disolvente como tetrahidrofurano.

20

Los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor PPAR γ , por lo que probablemente son útiles para la prevención y el tratamiento en humanos y animales de las patologías mediadas por dicho receptor. Así pues, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de condiciones asociadas con enfermedades metabólicas, particularmente la diabetes *mellitus* no insulino dependiente, la obesidad, la hipercolesterolemia y otras patologías mediadas por lípidos, la inflamación y los procesos inflamatorios en general, la artritis reumatoide y la aterosclerosis, la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal, las enfermedades óseas y diferentes tipos de cáncer. Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral, parenteral o tópica.

30

Ensayo de unión al receptor PPAR γ 2

- El cDNA que codifica para el marco de lectura abierto del receptor hPPAR γ 2 es amplificado por PCR (*polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa) e insertado en el plásmido pGEX-4T-2. Esta construcción (pGEX-hPPAR γ) es introducida en *E.coli*, donde se sobre expresa y semipurifica como proteína de fusión con glutathion S-transferasa (GST) (Elbrecht *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 7913-7922).
- La unión de los compuestos a los receptores GST-hPPAR γ 2 se determina a partir de unas modificaciones realizadas en el método descrito por Lehmann *et al.* (*J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 12953-12957). Los receptores (2,5 μ g) se incuban en placas de 96 pocillos en presencia o en ausencia de los productos con [3 H]BRL-49853 (100 nM) durante 3h a 4°C, en un volumen final de 200 μ L de tampón Tris-HCl 10 mM pH:8.0, conteniendo KCl 50 mM y DTT 10 mM. La unión inespecífica se determina en presencia de BRL-49853 100 μ M. La mezcla de reacción se traspasa a una microplaca Multiscreen Durapore (Millipore) que contiene Sepharose-Glutathione 4B en cada pocillo. La mezcla de reacción se deja incubar con la resina durante 10 min y después se centrifuga a 735 g durante 2 min. Para disociar el receptor unido a la resina, se añade glutathion reducido 10 mM y se incuba durante 10 min. El receptor se eluye por centrifugación. Al eluido se le añaden 800 μ L de líquido de centelleo y la radiactividad contenida se cuantifica por espectroscopia de centelleo líquido (Microbeta Wallac, Perkin Elmer).

25

Ensayo de transactivación de LBD-hPPARs

- Se cultivan células COS-7 en placas de 24 pocillos y se transfectan con los plásmidos pFACMV que codifican proteínas quiméricas que contienen el dominio de unión al DNA de GAL4 fusionado al LBD de PPAR γ . El plásmido reportero para las construcciones anteriores es pFR-Luc que contiene 5 repeticiones del elemento de respuesta a GAL4 delante de un promotor mínimo que controla la transcripción del gen de la luciferasa. Se utiliza Lipofectamina como agente de transfección.
- Los plásmidos de los receptores quiméricos y el gen reportero son introducidos en las células mediante transfección transitoria en células COS-7 en cultivo. Cuando los productos se añaden al cultivo durante 48h, la

actividad luciferasa refleja el efecto de la modulación de la actividad PPAR sobre la transcripción de la construcción reportera (Wright *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2000, 275,1873).

- 5 En la tabla siguiente (Tabla 1) se muestran datos de afinidad y de actividad funcional de algunos de los compuestos de la presente invención.

Tabla 1

Ej.	Afinidad ^(1,2)	Actividad funcional ⁽¹⁾
93	++	-
94	+++	Antagonista
100	+++	Antagonista
98	++	Antagonista
96	+++	Agonista parcial
103	++	Antagonista
104	+++	Agonista parcial
106	++	Antagonista
120	++	Antagonista
17	+	-
6	+++	Agonista parcial
55	+++	Agonista
57	+++	Antagonista
7	++	Agonista parcial
59	++	Agonista parcial
16	+++	Agonista parcial
68	+++	Agonista parcial
128	++	Agonista parcial
49	++	Antagonista
59	++	Antagonista
26	+	-
73	+++	Antagonista
109	++	Antagonista
111	++	Antagonista
116	++	Antagonista
121	++	Antagonista
40	+	-
31	+	-
83	++	Antagonista
81	+++	Antagonista

⁽¹⁾ Afinidades y actividades funcionales en PPAR γ

⁽²⁾ +++ : $K_i < 1000$ nM, ++: 10000 nM $> K_i > 1000$ nM, + : $K_i > 10000$ nM

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos que no deben considerarse limitativos.

EJEMPLOS

5

Intermedio 1: 4-[2-(*N,N*-dibencilamino)etoxi]benzoato de metilo

A una suspensión formada por 4,51 g (29,47 mmol) de *p*-hidroxibenzoato de metilo y 12,22 g (88,41 mmol) de carbonato potásico anhidro en 73 mL de acetato de etilo se añaden 11,34 g (38,31 mmol) de clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-*N,N*-dibencilamina. La mezcla formada se calienta a reflujo durante 19h y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Seguidamente, se filtra el sólido blanco y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 3 a 1 de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 11,1 g (99%) de un aceite amarillento. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,00 (d, 2H), 7,45-7,20 (m, 10H), 6,85 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 2,91 (t, 2H).

20 Intermedio 2: ácido 4-[2-(*N,N*-dibencilamino)etoxi]benzoico

~~Sobre una disolución de 6,04 g (16,01 mmol) del intermedio 1 en 353 mL de metanol se adicionan 10,57 g (160,07 mmol) de hidróxido potásico al 85% en forma sólida. La disolución resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una semana. Seguidamente, se adiciona lentamente una disolución 1N de HCl hasta la aparición de un precipitado blanco (pH=2). Sobre la suspensión resultante se añade agua y acetato de etilo y se separa la fase orgánica. Finalmente, la fase acuosa se extrae una vez más con acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 3 a 1 de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 3,68 g (63%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (200MHz,~~

CDCl_3 , δ (ppm)): 7,98 (d, 2H), 7,47-7,27 (m, 10H), 6,91 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,78 (s, 4H), 2,95 (t, 2H).

Intermedio 3: 4-[2-(*N*-metil-*N*-piridin-2-ilamino)etoxi]benzoato de metilo

5 Sobre una disolución de 2,00 g (13,16 mmol) de 2-(*N*-metil-*N*-piridin-2-ilamino)etanol en 66 mL de dimetilformamida anhidra se adiciona en pequeñas porciones 579 mg (14,47 mmol) de hidruro sódico al 60% y se mantiene en agitación hasta que cesa el burbujeo. Seguidamente
10 se añaden 1,9 mL (15,47 mmol) de 4-fluorobenzoato de metilo y la mezcla formada se calienta a 80°C. Transcurridas 20h, la disolución resultante se vierte cuidadosamente sobre 200 mL de una mezcla de agua y hielo y la mezcla formada se extrae con 4 porciones de 80 mL de acetato de etilo. Finalmente, se juntan las fases orgánicas y se lavan 5 veces con 150 mL de
15 una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 3 a 2 de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 1,29 g (35%) de un aceite amarillo. ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,16-7,91 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,58-6,47 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).
20

Intermedio 4: ácido 4-[2-(*N*-metil-*N*-piridin-2-ilamino)etoxi]benzoico

25 Se disuelven 372 mg (1,30 mmol) del intermedio 3 en una mezcla formada por 9 mL de tetrahidrofurano y 3 mL de metanol y sobre la disolución formada se adicionan 1,95 mL de una disolución 1M de hidróxido de litio en agua. La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Seguidamente se trata con una disolución 1N de HCl hasta un pH=5-6 y
30 se extrae con 2 porciones de acetato de etilo. Finalmente, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 270 mg (76%) de un

sólido blanco. ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,92 (m, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,73 (d, 2H), 6,45-6,39 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,99 (s, 3H).

5 Intermedio 5: metilsulfonato de 2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etanol

Sobre una disolución de 800 mg (3,94 mmol) 2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etanol en 20 mL de diclorometano anhidro se adicionan, a 0°C, 1,40 mL (9,85 mmol) de trietilamina y 0,84 mL (7,88 mmol) de cloruro de mesilo. Transcurridos 20 minutos, la disolución resultante se vierte sobre 32 mL de agua fría y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con 3 porciones de 40 mL de diclorometano, se juntan las fases orgánicas y se lavan con 40 mL de una disolución saturada de cloruro sódico. Finalmente, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 3 a 2 de hexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 1,01 g (77%) de un aceite amarillo.

20 Intermedio 6: 4-[2-(2-feniloxazol-4-il-5-metil)etoxi]benzoato de metilo

Sobre una disolución de 354 mg (2,33 mmol) de *p*-hidroxibenzoato de metilo en 5,7 mL de dimetilformamida anhidra se adicionan en pequeñas porciones 103 mg (2,56 mmol) de hidruro sódico al 60% y se mantiene en agitación hasta que cesa el burbujeo. Seguidamente se añade una disolución de 1,01 mg (3,02 mmol) de intermedio 5 en 5,7 mL de dimetilformamida anhidra y la mezcla resultante se calienta a 85°C. Transcurridas 20h, la disolución resultante se vierte cuidadosamente sobre 170 mL de una mezcla de agua y hielo, y la mezcla formada se extrae con 3 porciones de 140 mL de acetato de etilo. Finalmente, se juntan las fases orgánicas y se lavan 5 veces con 140 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El

residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 98 a 2 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 280 mg (36%) de un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,99-7,85 (m, 4H), 7,44-7,38 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,98 (t, 2H), 2,36 (s, 3H).

Intermedio 7: ácido 4-[2-(2-feniloxazol-4-il-5-metil)etoxil]benzoico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 2 partiendo del intermedio 6. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,95-7,83 (m, 4H), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,35 (s, 3H).

Intermedio 8: (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-(4-hidroxibenzoilamino)propionato de metilo

Sobre una mezcla formada por 2,10 g (7,37 mmol) de éster metílico de O-bencil-L-tirosina, 1,02 g (7,37 mmol) de ácido 4-hidroxibenzoico, 1,29 g (9,58 mmol) de HOBT y 1,84 g (9,58 mmol) de EDC se adicionan 43 mL de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno y, seguidamente, 2 mL (14,74 mmol) de trietilamina. La disolución formada se mantiene en agitación durante 18h. A continuación, se trata con 200 mL de agua y 100 mL de diclorometano, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae una vez más con 150 mL de diclorometano. Se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 99 a 1 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 2,11 g (71%) de un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,52 (d, 2H), 7,31-7,20 (m, 5H), 6,97 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,06 (m, 2H).

Intermedio 9: (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-cloroetoxi)benzoilamino]
propionato de metilo

Se disuelven 539 mg (1,33 mmol) del intermedio 8 y 866 mg (2,66 mmol) de
5 carbonato de cesio en 3,3 mL de dimetilformamida anhidra. Seguidamente se
añaden 10,6 mL de 1,2-dicloroetano y se calienta a reflujo durante 18h. A
continuación, se trata con agua y 1,2-dicloroetano, se separa la fase orgánica
y se lava 3 veces con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca
sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a
10 presión reducida. Se obtienen 576 mg (91%) de un sólido blanco. ^1H -RMN
(200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,71 (d, 2H), 7,50-7,33 (m, 5H), 7,06 (d, 2H),
6,93-6,89 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 5,07-5,01 (m, 3H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (t, 2H),
3,76 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).

15 Intermedio 10:
(2S)-2-[4-(2-N-bencilaminoetoxi)benzoilamino]-3-(4-benciloxifenil)propionato
de metilo

Sobre 63 mg (0,13 mmol) del intermedio 9 y 22 mg (0,13 mmol) de yoduro
20 potásico se añaden 1,3 mL de acetonitrilo anhidro y 0,36 mL (3,30 mmol) de
bencilamina y la suspensión resultante se calienta a 50°C durante 48h. A
continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo
obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte
gel de sílice y una mezcla 95 a 5 de diclorometano y metanol como eluyente.
25 Se obtienen 28 mg (39%) de un sólido amarillento. ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 ,
 δ (ppm)): 7,68 (d, 2H), 7,41-7,30 (m, 10H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 4H), 6,51 (d,
1H), 5,10-5,00 (m, 3H), 4,14 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,19 (m, 2H)
3,06 (t, 2H).

Intermedio 11: 4-[2-(*N*-bencilamino)etoxi]benzoato de metilo

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 10 partiendo de 4-(2-cloroetoxi)benzoato de metilo. Se obtiene un sólido blanco (82%). ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7,96 (d, 2H), 7,34-7,21 (m, 5H), 6,89 (d, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,10 (t, 2H).

Intermedio 12: 4-[2-(*N*-bencil-*N*-benzoilamino)etoxi]benzoato de metilo

Sobre una disolución de 105 mg (0,37 mmol) del intermedio 11 en 4,4 mL de diclorometano anhidro se añaden 102 µL (0,74 mmol) de trietilamina y 51 µL (0,44 mmol) de cloruro de benzoilo. La disolución resultante se mantiene en agitación durante 3h a temperatura ambiente. Seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 99 a 1 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 146 mg (100%) de un aceite amarillento. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7,99 (d, 2H), 7,43-6,77 (m, 12H), 4,91-4,70 (m, 2H), 4,35-3,65 (m, 4H), 3,90 (s, 3H).

Intermedio 13: ácido 4-[2-(*N*-bencil-*N*-benzoilamino)etoxi]benzoico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 4 partiendo del intermedio 12. Se obtiene un aceite incoloro (92%). ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,06 (d, 2H), 7,41-6,81 (m, 12H), 4,94-4,71 (m, 2H), 4,37-3,67 (m, 4H).

Intermedio 14: 4-[2-[*N*-bencil-*N*-(piridin-3-ilcarbonil)amino]etoxi]benzoato de metilo

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del intermedio 8 partiendo del intermedio 11. Se obtiene un aceite incoloro (65%). ¹H-RMN

(200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,80-6,85 (m, 13H), 4,91-4,69 (m, 2H), 4,36-3,60 (m, 4H), 3,86 (s, 3H).

Intermedio 15: ácido 4-{2-[N-bencil-N-(piridin-3-ilcarbonil)amino]etoxi}benzoico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 4 partiendo del intermedio 14. Se obtiene un aceite incoloro (75%).

^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,75-6,85 (m, 13H), 4,91-4,72 (m, 2H), 4,36-3,60 (m, 4H).

Intermedio 16: ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 4 partiendo de 4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoato de metilo. Se obtiene un sólido blanco (72%). ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,66-7,15 (m, 8H), 5,35 (s, 2H).

Intermedio 17: 3-[2-(N,N-dibencilamino)etoxi]benzoato de metilo

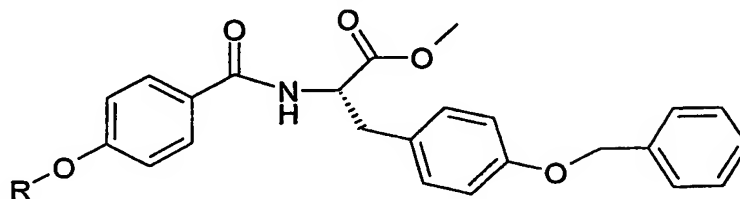
~~Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 1 partiendo de *m*-hidroxibenzoato de metilo. Se obtiene un aceite amarillento (100%). ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,65-7,00 (m, 14H), 4,09 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 2,93 (t, 2H).~~

Intermedio 18: ácido 3-[2-(N,N-dibencilamino)etoxi]benzoico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 2 partiendo del intermedio 17. Se obtiene un aceite amarillento (96%). ^1H -RMN (200MHz, CD_3OD , δ (ppm)): 7,54-7,00 (m, 14H), 4,40 (t, 2H), 4,31 (s, 4H), 3,39 (t, 2H).

Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 2) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el intermedio 1:

Tabla 2



Ej.	R	¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
1	3- <i>E</i> -fenilalil	7,73 (d, 2H), 7,43-7,25 (m, 10H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,42 (dt, 1H), 5,10-5,00 (m, 3H), 4,75 (dd, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,28-3,16 (m, 2H).
2	4-fenoxibencil	7,71 (d, 2H), 7,42-6,88 (m, 20H), 6,48 (d, 1H), 5,07-5,04 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 2H).
3	4-fenilbencil	7,72 (d, 2H), 7,65-7,26 (m, 14H), 7,07-7,00 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,10-5,00 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,10 (m, 2H).
4	3-fenoxibencil	7,70 (d, 2H), 7,43-6,92 (m, 20H), 6,48 (d, 1H), 5,08-5,04 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,30-3,10 (m, 2H).
5	3-benciloxibencil	7,70 (d, 2H), 7,43-6,92 (m, 20H), 6,48 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 5,06-5,02 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,27-3,14 (m, 2H).
6	2-fenetil	7,69 (d, 2H), 7,42-7,30 (m, 10H), 7,04 (d, 2H), 6,92-6,88 (m, 4H), 6,45 (d, 1H), 5,06-5,00 (m, 3H), 4,22 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,27-3,10 (m, 4H).
7	3-fenilpropil	7,70 (d, 2H), 7,43-7,22 (m, 10H), 7,06 (d, 2H), 6,93-6,89 (m, 4H), 6,51 (d, 1H), 5,10-5,02 (m, 3H), 4,00 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,12 (m, 2H).

5

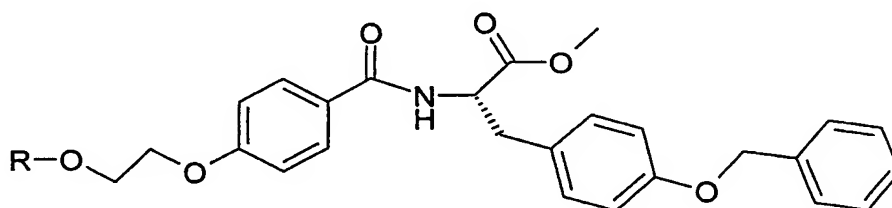
Ejemplo 8: (2*S*)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(2-fenoxietoxi)benzoilamino] propionato de metilo

- 10 Se disuelven 50 mg (0,10 mmol) del intermedio 9, 51 mg (0,16 mmol) de carbonato de cesio, 9 mg (0,05 mmol) de yoduro potásico y 15 mg (0,16 mmol) de fenol en 1 mL de dimetilformamida anhidra y la disolución resultante se calienta a reflujo durante 18h. A continuación, se trata con agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y ésta se lava 3 veces con una
- 15 disolución saturada de cloruro sódico en agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 98 a 2 de diclorometano y metanol como

eluyente. Se obtienen 27 mg (48%) de un sólido blanco. ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,72 (d, 2H), 7,42-6,93 (m, 16H), 6,50 (d, 1H), 5,09-5,00 (m, 3H), 4,36 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 2H).

- 5 Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 3) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el ejemplo 8:

Tabla 3



10

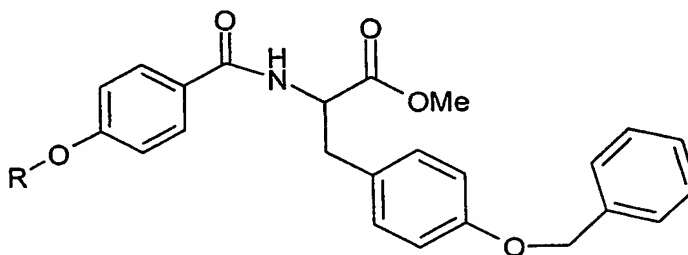
Ej.	R	^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm))
9	4-bromofenil	7,72 (d, 2H), 7,42-6,82 (m, 15H), 6,51 (d, 1H), 5,09-5,00 (m, 3H), 4,40-4,25 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 2H).
10	4-metoxifenil	7,71 (d, 2H), 7,42-6,86 (m, 15H), 6,51 (d, 1H), 5,08-5,01 (m, 3H), 4,40-4,25 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,28-3,11 (m, 2H).
11	4-metilfenil	7,71 (d, 2H), 7,42-6,88 (m, 15H), 6,50 (d, 1H), 5,09-5,00 (m, 3H), 4,40-4,25 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).
12	3-bromofenil	7,72 (d, 2H), 7,42-6,88 (m, 15H), 6,51 (d, 1H), 5,10-5,03 (m, 3H), 4,33 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 2H).
13	3-metoxifenil	7,71 (d, 2H), 7,42-6,48 (m, 16H), 5,09-5,00 (m, 3H), 4,40-4,25 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 2H).
14	2,6-dimetilfenil	7,72 (d, 2H), 7,42-6,89 (m, 14H), 6,50 (d, 1H), 5,10-5,00 (m, 3H), 4,36-4,33 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).
15	benzo[1,3]dioxol-5-il	7,71 (d, 2H), 7,42-6,89 (m, 11H), 6,72 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,10-5,03 (m, 3H), 4,35-4,32 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 2H).
16	3-metilquinoxalin-2-il	7,99-6,87 (m, 17H), 6,54 (d, 1H), 5,10-5,02 (m, 3H), 4,88 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29-3,11 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

Ejemplo 17: 3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[(N,N-difenilcarbamoi)metoxi]benzoilamino}propionato de metilo

- 15 Sobre una mezcla de 75 mg (0,19 mmol) del intermedio 8 y 8 mg (0,20 mmol) de hidruro sódico se adicionan 1,5 mL de dimetilformamida anhidra y la

- suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Seguidamente, se añaden 54 mg (0,19 mmol) de 2-bromo-*N,N*-difenilacetamida disueltos en 1 mL de dimetilformamida anhidra y la disolución resultante se agita durante 30 minutos más. Finalmente, se añaden 20 mL de agua, y se extrae 3 veces con 15 mL de acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas y se lavan con 4 porciones de 15 mL de una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 99 a 1 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 74 mg (65%) de un aceite incoloro. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 7,64 (d, 2H), 7,41-7,26 (m, 15H), 7,03 (d, 2H), 6,91-6,81 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 5,08-4,95 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,26-3,06 (m, 2H).
- Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 4) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el ejemplo 17:

Tabla 4



Ej.	R	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
18	(<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -fenilcarbamoil)-metil	7,65 (d, 2H), 7,40-6,77 (m, 21H), 6,54 (d, 1H), 5,08-4,95 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,25-3,06 (m, 2H).
19	(<i>N,N</i> -dibencilcarbamoil)-metil	7,69 (d, 2H), 7,42-7,16 (m, 15H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 4H), 6,53 (d, 1H), 5,09-4,97 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 2H).
20	2-(10,11-dihidrodibenzo[<i>b,f</i>]-azepin-5-il)-2-oxoetil	7,65 (d, 2H), 7,41-6,81 (m, 19H), 6,49 (d, 1H), 5,09-4,97 (m, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45-3,17 (m, 4H), 2,93-2,81 (m, 2H).

Ejemplo 21: (2S)-2-{N-bencil-N-[4-(2-(N',N'-dibencilamino)etoxi)benzoil] amino}-4-fenilbutirato de etilo

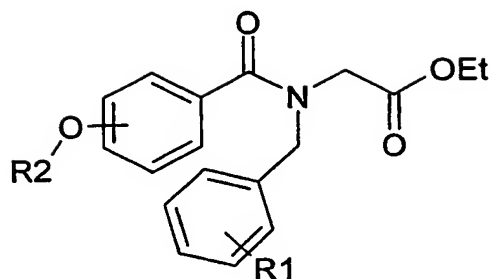
Una disolución de 270 mg (0,65 mmol) del intermedio 2 en 4 mL de cloruro de
 5 tionilo se calienta a reflujo durante 2h. Seguidamente, se evapora el
 disolvente a presión reducida y el residuo formado se co-evapora tres veces
 con tetrahidrofurano anhidro resultando un aceite amarillento. Seguidamente,
 se disuelven 200 mg (0,59 mmol) de (2S)-2-(N-bencilamino)-4-fenilbutirato de
 etilo junto con el residuo anterior en 10 mL de acetato de etilo y se añade 1 g
 10 de Amberlyst 21. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 18
 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra la resina y se evapora el disolvente a
 presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en
 columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 3 a 2 de hexano y
 acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 330 mg (85%) de un aceite
 15 amarillento. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,06-6,75 (m, 24H), 4,23 (q,
 2H), 4,10 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,28 (dd, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 2H),
 1,64 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 22: (2S)-2-{N-bencil-N-[3-(2-(N',N'-dibencilamino)etoxi)benzoil] amino}-4-fenilbutirato de etilo

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del
 ejemplo 21 partiendo del intermedio 18. Se obtiene un aceite incoloro
 (88%). ¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO, δ (ppm)): 7,42-7,15 (m, 24H), 4,23 (q,
 25 2H), 4,10 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,28 (dd, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 2H),
 1,94 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 5) se sintetizaron siguiendo el
 método descrito en el ejemplo 21:

Tabla 5



Ej.	R1	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
23	3-fenoxi	4-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,42-6,75 (m, 23H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,30-3,99 (m, 6H), 3,72 (s, 4H), 2,90 (t, 2H), 1,27 (m, 3H).
24	4-fenoxi	4-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,43-6,98 (m, 21H), 6,80 (d, 2H), 4,80-4,66 (m, 2H), 4,24-4,00 (m, 6H), 3,72 (s, 4H), 2,90 (t, 2H), 1,29 (m, 3H).
25	3-fenoxi	4-bencil	7,44-6,91 (m, 18H), 5,08 (s, 2H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,28-3,90 (m, 4H), 1,27 (m, 3H).
26	4-fenoxi	4-bencil	7,47-6,95 (m, 18H), 5,08 (s, 2H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,25-3,90 (m, 4H), 1,28 (m, 3H).
27	4-benciloxi	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,42-6,89 (m, 23H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,74-4,53 (m, 2H), 4,30-3,82 (m, 6H), 3,70 (s, 4H), 2,87 (t, 2H), 1,32-1,19 (m, 3H).
28	3-fenoxi	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,40-6,84 (m, 23H), 4,78-4,56 (m, 2H), 4,30-3,85 (m, 6H), 3,70 (s, 4H), 2,86 (t, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H).
29	4-fenoxi	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,41-6,90 (m, 23H), 4,77-4,57 (m, 2H), 4,30-3,85 (m, 6H), 3,71 (s, 4H), 2,88 (t, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H).
30	4-benciloxi	3-bencil	7,42-6,93 (m, 18H), 5,11-5,00 (m, 4H), 4,74-4,53 (m, 2H), 4,30-3,83 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 3H).
31	3-fenoxi	3-bencil	7,38-6,68 (m, 18H), 5,05-4,98 (m, 2H), 4,79-4,56 (m, 2H), 4,30-3,86 (m, 4H), 1,33-1,20 (m, 3H).
33	2-bromo	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,60-6,80 (m, 18H), 4,93-4,65 (m, 2H), 4,30-3,43 (m, 10H), 2,85 (m, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H).
34	3-bromo	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,51-6,80 (m, 18H), 4,76-4,56 (m, 2H), 4,25-3,29 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H).
35	4-bromo	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,50-6,80 (m, 18H), 4,74-4,54 (m, 2H), 4,24-3,38 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 3H).
36	4- <i>t</i> -butil	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,41-6,80 (m, 18H), 4,78-4,57 (m, 2H), 4,25-3,42 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 12H).
37	3-benciloxi	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,41-6,80 (m, 23H), 5,07-5,03 (m, 2H), 4,78-4,57 (m, 2H), 4,30-3,68 (m, 10H), 2,86 (m, 2H), 1,33-1,19 (m, 3H).
38	3-(4-bromo)-benciloxi	3-[2-(<i>N',N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,53-6,84 (m, 22H), 5,01-4,97 (m, 2H), 4,73-4,52 (m, 2H), 4,30-3,30 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 1,32-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 39: 2-{4-[2-(*N,N*-dibencilamino)etoxi]benzoilamino}-4-fenilbutirato de metilo

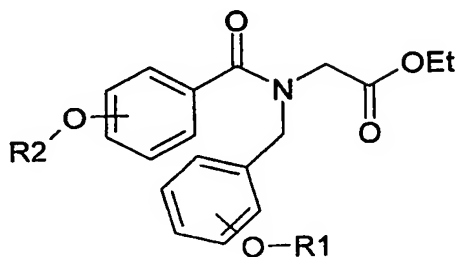
Una disolución de 155 mg (0,39 mmol) del intermedio 2 en 1 mL de cloruro de
 5 tionilo y 15 mL de diclorometano anhidro se calienta a reflujo durante 4h.
 Seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo
 formado se co-evapora tres veces con diclorometano. Seguidamente, se
 disuelven 88 mg (0,39 mmol) de éster metílico de la β -fenilalanina en 20 mL
 de diclorometano, se añaden y 0,22 mL (1,56 mmol) de trietilamina y se deja
 10 en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se
 añade el residuo anterior disuelto en 2 mL de diclorometano y la mezcla de
 reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 días.
 Finalmente, se trata con una disolución al 5% de bicarbonato sódico en agua,
 se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae otra vez con
 15 diclorometano. Se juntas las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio
 anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo
 obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte
 gel de sílice y una mezcla 200 a 1 de diclorometano y metanol como eluyente.
 Se obtiene un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,65 (d,
 20 2H), 7,45-7,15 (m, 15H), 6,68 (d, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,04 (t,
 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,45-2,10 (m,
 2H).

Ejemplo 40: 2-{3-[2-(*N,N*-dibencilamino)etoxi]benzoilamino}-4-fenilbutirato de metilo

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del
 ejemplo 39 partiendo del intermedio 18. Se obtiene un aceite amarillo.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,44-7,15 (m, 22H), 6,50 (d, 1H),
 30 4,95-4,80 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 4H), 2,91 (t, 2H),
 2,80-2,65 (m, 2H), 2,50-2,10 (m, 2H).

Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 6) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el intermedio 8:

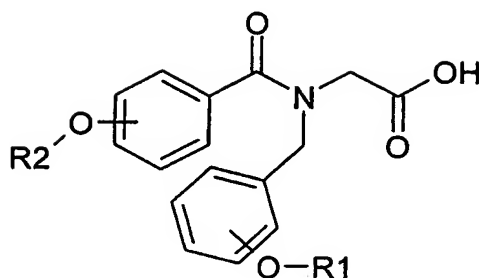
Tabla 6



Ej.	R1	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
41	4-bencil	4-[2-(N',N'-dibencil-amino)etil]	7,47-7,23 (m, 19H), 6,97 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,71-4,62 (m, 2H), 4,22-3,99 (m, 6H), 3,72 (s, 4H), 2,89 (t, 2H), 1,27 (m, 3H).
42	4-bencil	4-bencil	7,52-6,93 (m, 18H), 5,08 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,71-4,63 (m, 2H), 4,28-3,89 (m, 4H), 1,27 (m, 3H).
43	4-bencil	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,15 (m, 1H), 7,46-6,50 (m, 16H), 5,07 (s, 2H), 4,71-4,60 (m, 2H), 4,23-3,88 (m, 8H), 3,14 (s, 3H), 1,27 (m, 3H).
44	3-fenil	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,14 (m, 1H), 7,49-6,49 (m, 16H), 4,74-4,63 (m, 2H), 4,22-3,95 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).
45	4-fenil	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,14 (m, 1H), 7,46-6,49 (m, 16H), 4,75-4,60 (m, 2H), 4,30-3,93 (m, 8H), 3,13 (s, 3H), 1,26 (m, 3H).
46	4-bencil	4-(piridin-2-ilmetil)	8,59 (d, 1H), 7,76-6,92 (m, 16H), 5,08 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,70-4,61 (m, 2H), 4,23-3,89 (m, 4H), 1,26 (m, 3H).
48	4-bencil	4-[2-(N'-bencil-N'-(piridin-3-ilcarbonilamino)etil)]	8,60-6,92 (m, 22H), 5,07 (s, 2H), 4,90-3,60 (m, 12H), 1,28 (m, 3H).

- 10 Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 7) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el intermedio 2 a partir de los ésteres correspondientes:

Tabla 7

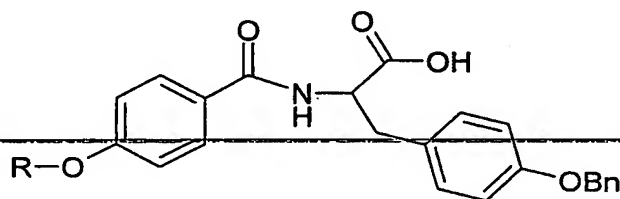


Ej.	R1	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
49	3-fenil	4-[2-(<i>N,N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,66-6,88 (m, 23H), 4,81-4,68 (m, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,40 (m, 2H), 4,18-4,00 (m, 2H), 3,63 (m, 2H).
50	4-fenil	4-[2-(<i>N,N'</i> -dibencil-amino)etil]	7,65-7,04 (m, 23H), 4,82-4,70 (m, 2H), 4,56 (s, 4H), 4,41 (m, 2H), 4,20-4,02 (m, 2H), 3,63 (m, 2H).
51	3-fenil	4-bencil	7,46-6,85 (m, 18H), 5,07 (s, 2H), 4,85-4,65 (m, 2H), 4,16-3,92 (m, 2H).
52	4-fenil	4-bencil	7,46-6,89 (m, 18H), 5,03 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,05-3,86 (m, 2H).

5

Los ejemplos descritos a continuación (Tablas 8 y 9) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el intermedio 4 a partir de los ésteres correspondientes:

Tabla 8



10

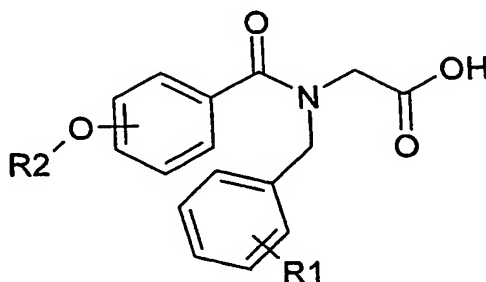
Ej.	C2	R	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ o CD ₃ OD δ (ppm))
53	S	3- <i>E</i> -fenilalil	7,66 (d, 2H), 7,40-6,84 (m, 17H), 6,71 (d, 1H), 6,36 (dt, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,70 (d, 2H), 3,30-3,08 (m, 2H).
54	S	4-fenoxibencil	7,62 (d, 2H), 7,34-6,79 (m, 20H), 4,99 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,84 (t, 1H), 3,25-3,02 (m, 2H).
55	S	4-fenilbencil	7,82-6,91 (m, 22H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,75 (t, 1H), 3,40-3,10 (m, 2H).
57	S	3-benciloxibencil	7,61 (d, 2H), 7,34-6,77 (m, 20H), 5,00 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,77 (m, 1H), 3,25-3,04 (m, 2H).
58	S	2-fenetil	7,63 (d, 2H), 7,39-7,24 (m, 10H), 7,19 (d, 2H), 6,92-6,86 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 5,01-4,92 (m, 3H), 4,19 (t, 2H), 3,26-3,07 (m, 4H).
59	S	3-fenilpropil	7,66 (d, 2H), 7,39-7,18 (m, 10H), 7,10 (d, 2H), 6,89-6,86 (m, 4H), 5,00 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 4,97 (t, 2H), 3,30-3,13 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,10 (m, 2H).

Tabla 8 (continuación)

Ej.	C2	R	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ o CD ₃ OD δ (ppm))
60	S	2-fenoxietil	7,60 (d, 2H), 7,31-6,78 (m, 16H), 4,93 (s, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,23-3,01 (m, 2H).
61	S	2-(4-bromofenoxi)-etil	7,58-6,65 (m, 17H), 4,85 (s, 2H), 4,75 (t, 1H), 4,20-4,00 (m, 4H), 3,20-2,95 (m, 2H).
62	S	2-(4-metoxifenoxi)-etil	7,58 (d, 2H), 7,29-6,70 (m, 15H), 4,91 (s, 2H), 4,80 (t, 1H), 4,21-4,20 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,20-2,98 (m, 2H).
63	S	2-(4-metilfenoxi)-etil	7,57 (d, 2H), 7,27-6,71 (m, 15H), 4,90 (s, 2H), 4,79 (t, 1H), 4,21-4,20 (m, 4H), 3,20-2,97 (m, 2H), 2,16 (s, 2H).
64	S	2-(3-bromofenoxi)-etil	7,62 (d, 2H), 7,33-6,79 (m, 15H), 4,95 (s, 2H), 4,83 (t, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,25-3,02 (m, 2H).
65	S	2-(3-metoxifenoxi)-etil	7,64 (d, 2H), 7,36-6,48 (m, 15H), 4,97 (s, 2H), 4,89 (t, 1H), 4,29 (s, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,25-3,11 (m, 2H).
66	S	2-(2,6-dimetilfenoxi)-etil	7,65 (d, 2H), 7,36-6,83 (m, 14H), 4,98 (s, 2H), 4,90 (t, 1H), 4,36-4,27 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 2H), 2,27 (s, 6H).
67	S	2-(benzo[1,3]dioxol-5-il-oxi)etil	7,59 (d, 2H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,81 (t, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,20-3,00 (m, 2H).
68	S	2-(3-metilquinoxalin-2-il-oxi)etil	7,99-6,86 (m, 17H), 6,57 (d, 1H), 4,99 (m, 3H), 4,86 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,39-3,12 (m, 2H), 2,63 (s, 3H).
69	R/S	(N,N-difenil-carbamoil)metil	7,61 (d, 2H), 7,37-6,66 (m, 22H), 5,00-4,85 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,30-3,10 (m, 2H).
70	R/S	(N-bencil-N-fenil-carbamoil)metil	7,60 (d, 2H), 7,38-6,99 (m, 17H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 5,10-4,90 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 3,32-3,10 (m, 2H).
71	R/S	(N,N-dibencil-carbamoil)metil	7,64 (d, 2H), 7,41-6,84 (m, 21H), 6,64 (d, 1H), 5,03-4,91 (m, 3H), 4,81 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,33-3,12 (m, 2H).
72	R/S	2-(10,11-dihidro-dibenzo[b,f]-azepin-5-il)-2-oxoetil	7,60 (d, 2H), 7,38-7,06 (m, 15H), 6,87 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,04-4,93 (m, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,37-3,20 (m, 4H), 2,89-2,74 (m, 2H).

5

Tabla 9



10

Ej.	R1	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ , δ (ppm))
73	4-benciloxi	4-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,31-6,40 (m, 23H), 4,90-4,50 (m, 4H), 3,90-3,60 (m, 8H), 2,74 (m, 2H).
74	4-benciloxi	4-bencil	7,31-6,40 (m, 18H), 4,90-4,50 (m, 6H), 3,90-3,60 (m, 2H).
75	4-benciloxi	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,10 (m, 1H), 7,33-6,46 (m, 16H), 4,90-4,60 (m, 4H), 4,01-3,65 (m, 6H), 3,03 (s, 3H).
76	3-fenoxi	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,20-6,75 (m, 17H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,31-4,14 (m, 6H), 3,31 (s, 3H).
77	4-fenoxi	4-[2-(N'-metil-N'-piridin-2-ilamino)etil]	8,14 (m, 1H), 7,48-6,50 (m, 16H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,14-3,85 (m, 6H), 3,13 (s, 3H).
78	4-benciloxi	4-(piridin-2-ilmetil)	8,62 (d, 1H), 7,83-6,93 (m, 16H), 5,27 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,75-4,56 (m, 2H), 4,16-3,85 (m, 2H).
79	4-benciloxi	4-[2-(N'-benzoil-N'-bencil-amino)etil]	7,79-6,74 (m, 23H), 5,06 (s, 2H), 4,89-3,61 (m, 10H).
80	4-benciloxi	4-[2-(N'-bencil-N'-(piridin-3-ilcarbonil)amino)etil]	8,64 (d, 1H), 7,79-6,80 (m, 21H), 5,06 (s, 2H), 4,87-3,65 (m, 10H).
81	4-benciloxi	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,60-6,91 (m, 23H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,76-3,68 (m, 10H), 3,40-3,20 (m, 2H).
82	3-fenoxi	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,58-6,88 (m, 23H), 4,79-3,71 (m, 10H), 3,32-3,17 (m, 2H).
83	4-fenoxi	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,61-6,94 (m, 23H), 4,80-3,71 (m, 10H), 3,35-3,15 (m, 2H).
84	4-benciloxi	3-bencil	7,44-6,93 (m, 18H), 5,11-5,05 (m, 4H), 4,74-4,52 (m, 2H), 4,16-3,86 (m, 2H).
85	3-fenoxi	3-bencil	7,39-6,82 (m, 18H), 5,04-4,55 (m, 2H), 4,77-4,55 (m, 2H), 4,18-3,88 (m, 2H).
86	4-fenoxi	3-bencil	7,42-6,96 (m, 18H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,77-4,56 (m, 2H), 4,18-3,89 (m, 2H).
87	2-bromo	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,55-7,03 (m, 18H), 4,88-3,03 (m, 12H).
88	3-bromo	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,55-6,95 (m, 18H), 4,69-3,33 (m, 12H).
89	4-bromo	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,55-6,93 (m, 18H), 4,66-3,40 (m, 12H).
90	4- <i>t</i> -butil	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,65-6,92 (m, 18H), 4,78-3,38 (m, 12H), 1,35-1,20 (m, 9H).
91	3-benciloxi	3-[2-(N',N'-dibencilamino)- etil]	7,60-6,76 (m, 23H), 5,03-4,99 (m, 2H), 4,74-3,15 (m, 12H).
92	3-(4-bromo)-benciloxi	3-[2-(N',N'-dibencilamino)-etil]	7,63-6,89 (m, 22H), 4,99-3,39 (m, 14H).

Ejemplo 93: ácido (2S)-2-{N-bencil-N-[4-(2-(N',N'-dibencilamino)etoxi)benzoil] amino}-4-fenilbutírico

5

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 4 partiendo del ejemplo 21. Se obtiene un sólido blanco (86%).

¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO, δ (ppm)): 8,06-6,94 (m, 24H), 4,19 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,28 (dd, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,97 (m, 2H).

Ejemplo 94: ácido (2S)-2-{N-bencil-N-[3-(2-(N',N'-dibencilamino)etoxi)benzoil]amino}-4-fenilbutírico

Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 4 partiendo del ejemplo 22. Se obtiene un sólido blanco (71%).

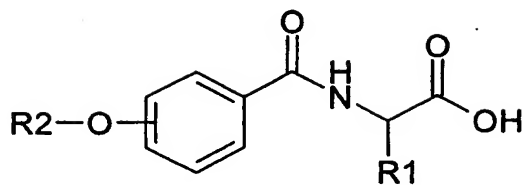
¹H-RMN (300MHz, d₆-DMSO, δ (ppm)): 7,53-6,69 (m, 24H), 4,19 (m, 2H), 3,81 (m, 6H), 3,28 (dd, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

Ejemplo 95: ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-{4-[2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)etoxi]benzoilamino}propiónico

Una disolución de 100 mg (0,31mmol) del intermedio 7 en 1,4 mL de cloruro de tionilo se calienta a reflujo durante 2h. Seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo formado se co-evapora tres veces con tetrahidrofurano anhidro resultando un aceite amarillento. Sobre éste, se añaden 1 mL de tetrahidrofurano anhidro y una disolución de 22 mg (0,56 mmol) de hidróxido sódico y 76 mg (0,28 mmol) de O-bencil-L-tirosina en 1 mL de agua. La mezcla resultante se calienta a 80°C durante 4h. Finalmente, se añade HCl 1N hasta que precipita un sólido blanco que se filtra y se lava repetidas veces con éter dietílico. Se obtienen 50 mg (31%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (200MHz, d₆-DMSO, δ (ppm)): 7,90-6,80 (m, 18H), 5,00 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 10) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el ejemplo 95 a partir de los ésteres correspondientes:

Tabla 10



Ej.	R1 /estereoquímica	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ o CD ₃ OD δ (ppm))
96	4-benciloxibencil/S	4-bencil	7,66 (d, 2H), 7,37-7,31 (m, 10H), 7,08 (d, 2H); 6,95 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,93 (t, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H).
97	4-benciloxibencil/S	4-[2-(<i>N</i> -metil- <i>N</i> -piridin-2-ilamino)etil]	7,95 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,01 (d, 2H), 6,81-6,75 (m, 4H), 6,52-6,46 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,21-2,94 (m, 5H).
98	bencil/S	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,59 (d, 2H), 7,42-7,18 (m, 15H), 6,75 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,40-3,17 (m, 2H), 3,00 (t, 2H).
99	bencil/R	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,59 (d, 2H), 7,42-7,18 (m, 15H), 6,75 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,40-3,17 (m, 2H), 3,00 (t, 2H).
100	4-benciloxibencil/S	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	8,00-6,75 (m, 24H), 4,88 (m, 3H), 4,15 (t, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,35-3,14 (m, 2H), 3,08 (t, 2H).
101	4-hidroxibencil/S	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,59-6,60 (m, 18H), 4,90 (m, 1H), 4,40-4,15 (m, 6H), 3,28-3,12 (m, 4H).
102	1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil/R	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,72-6,74 (m, 20H), 4,80 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,55-3,25 (m, 2H), 2,89 (t, 2H).
103	4- <i>t</i> -butilbencil/ (R/S)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,62 (d, 2H), 7,50-7,11 (m, 14H), 6,83 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,38-3,16 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 1,20 (s, 9H).
104	4-bromobencil/ (R/S)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,62 (d, 2H), 7,43-7,24 (m, 12H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,98 (s, 4H), 3,36-3,13 (m, 2H), 3,07 (t, 2H).
105	2-bromobencil/ (R/S)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,61 (d, 2H), 7,48-6,95 (m, 15H), 6,75 (d, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,52-3,22 (m, 2H), 3,04 (t, 2H).
107	bifen-2-ilmetil/ (R/S)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,46-7,17 (m, 21H), 6,72 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,84 (s, 4H), 3,44-3,09 (m, 2H), 2,98 (t, 2H).
108	bifen-4-ilmetil/ (R/S)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,63 (d, 2H), 7,45-7,22 (m, 19H), 6,93 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,44-3,23 (m, 2H), 3,03 (t, 2H).

Tabla 10 (continuación)

Ej.	R1 /estereoquímica	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ o CD ₃ OD δ (ppm))
109	4-benciloxibencil/S	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,44-6,74 (m, 24H), 4,95-4,80 (m, 3H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,32-2,96 (m, 4H).
110	4-benciloxibencil/S	3-bencil	7,70-6,78 (m, 19H), 5,10-4,90 (m, 5H), 3,40-3,15 (m, 2H).
111	4- <i>t</i> -butilbencil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,45-6,82 (m, 19H), 4,90 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,36-3,02 (m, 4H), 1,16 (s, 9H).
112	4-bromobencil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,52-6,85 (m, 19H), 4,98 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,51-3,03 (m, 4H).
113	3-bromobencil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,60-6,88 (m, 19H), 4,83 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,32-3,05 (m, 4H).
114	2-bromobencil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,61-6,90 (m, 19H), 4,83 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,15 (s, 4H), 3,30-3,05 (m, 4H).
115	bifen-2-ilmetil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,68-6,73 (m, 24H), 4,72 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,45-3,00 (m, 4H).
116	bifen-4-ilmetil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,50-6,88 (m, 24H), 4,93 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,13 (s, 4H), 3,40-3,20 (m, 4H).

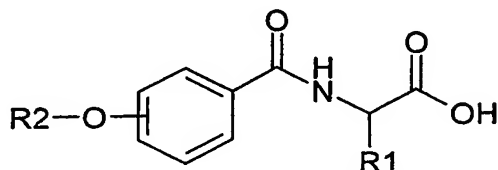
5 Ejemplo 117: ácido (2*R*)-2-{4-[2-(*N',N'*-dibencilamino)etoxi]benzoilamino}-3-(4-benciloxifenil)propiónico

Una disolución de 58 mg (0,16 mmol) del intermedio 2 en 1 mL de cloruro de tionilo se calienta a reflujo durante 2h. Seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo formado se co-evapora tres veces con tetrahidrofurano anhidro resultando un aceite amarillento. Éste se disuelve en 1,5 mL de tetrahidrofurano anhidro y se adiciona sobre una disolución de 42 mg (0,16 mmol) de *O*-bencil-*D*-tirosina en 1,2 mL de bicarbonato sódico al 5% y 0,9 mL de hidróxido sódico 1N. La mezcla se mantiene en agitación durante 2h. Finalmente, se le añade HCl 1N hasta un pH ácido, se extrae 3 veces con acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 95 a 5 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 54 mg (57%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (200MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 8,00-6,75 (m, 24H), 4,88 (m, 3H), 4,15 (t, 2H); 3,98 (s, 4H), 3,35-3,14 (m, 2H), 3,08 (t, 2H).

Los ejemplos descritos a continuación (Tabla 11) se sintetizaron siguiendo el método descrito en el ejemplo 117 a partir de los ésteres correspondientes:

5

Tabla 11



Ej.	R1/estereoquímica	R2	¹ H-RMN (200MHz, CDCl ₃ o CD ₃ OD, δ(ppm))
118	1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil/ <i>S</i>	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,72-6,74 (m, 20H), 4,80 (m, 1H), 4,02 (t, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,55-3,25 (m, 2H), 2,89 (t, 2H).
119	2-fenoxibencil/ (<i>R/S</i>)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	8,06-6,74 (m, 24H), 4,90 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,40-2,92 (m, 4H).
120	5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil/ (<i>R/S</i>)	4-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,81-7,20 (m, 17H), 6,90 (d, 2H), 4,94 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,97 (s, 4H), 3,58-3,31 (m, 2H), 3,11 (t, 2H).
121	2-fenoxibencil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,44-6,88 (m, 24H), 4,87 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,34-3,03 (m, 4H).
122	5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil/ (<i>R/S</i>)	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,79-7,20 (m, 19H), 4,96 (m, 1H), 4,23 (m, 6H), 3,52-3,24 (m, 4H).
123	1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil/ <i>S</i>	3-[2-(<i>N,N</i> -dibencilamino)etil]	7,69-6,80 (m, 20H), 4,95 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,91 (s, 4H), 3,60-3,43 (m, 2H), 3,04 (t, 2H).

10

Ejemplo 124: ácido (2*S*)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-[2-(*N'*-bencil-*N'*-benzoil-amino) etoxi]benzoilamino}propiónico

- Sobre una mezcla formada por 31 mg (0,08 mmol) del intermedio 13, 21 mg (0,11 mmol) de EDC y 15 mg (0,11 mmol) de HOBt se añade 1 mL de tetrahidrofurano anhidro. La disolución formada, se mantiene en agitación durante 2,5h. Seguidamente, se disuelven 22 mg (0,08 mmol) de O-bencil-*L*-tirosina en 1 mL de hidróxido sódico 1N y se adiciona sobre la disolución anterior. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 1h más. Finalmente, se añade HCl 1N hasta pH ácido y la disolución se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas, se secan

sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando como soporte gel de sílice y una mezcla 95 a 5 de diclorometano y metanol como eluyente. Se obtienen 33 mg (64%) de un sólido blanco.

5 $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,65 (d, 2H), 7,38-6,61 (m, 22H), 4,98 (m, 3H), 4,69-3,63 (m, 6H), 3,34-3,13 (m, 2H).

Ejemplo 125: ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-{2-[N'-bencil-N'-(piridin-3-carbonil)amino]etoxi}benzoilamino}propiónico

10 Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del ejemplo 124 partiendo del intermedio 15. Se obtiene un sólido blanco (46%).

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,70-6,74 (m, 23H), 5,01-4,89 (m, 3H), 4,88-3,61 (m, 6H), 3,35-3,14 (m, 2H).

15 Ejemplo 126: ácido (2S)-3-(4-benciloxifenil)-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)benzoilamino]propiónico

20 Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del ejemplo 124 partiendo del intermedio 16. Se obtiene un sólido blanco (56%).

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 8,58 (d, 1H), 7,90-6,75 (m, 17H), 5,25 (s, 2H), 5,01-4,93 (m, 3H), 3,36-3,15 (m, 2H).

25 Ejemplo 127: N-[(1S)-2-(4-benciloxifenil)-1-dimetilcarbamoiletil]-4-[2-(3-metilquinoxalin-2-iloxi)etoxi]benzamida

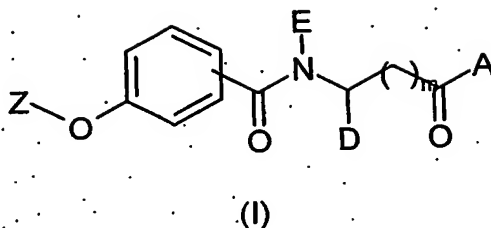
30 Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del intermedio 8 partiendo del ejemplo 68. Se obtiene un aceite incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,96-7,29 (m, 9H), 7,14-7,09 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,30-2,95 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 128: N-[(1S)-2-(4-benciloxifenil)-1-dimetilcarbamoyl]-4-fenetiloxibenzamida

- Se sigue un procedimiento análogo al descrito para la preparación del
5 intermediario 8 partiendo del ejemplo 58. Se obtiene un aceite incoloro. ^1H -RMN
(200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 7,75 (d, 2H), 7,44-6,88 (m, 16H), 5,30 (m, 1H),
5,05 (s, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,25-2,90 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (I),



5

sus estereómeros y las mezclas de los mismos, y los solvatos y sales de
adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos, donde el anillo
10 bencénico central puede estar sustituido en posición *meta* o en posición *para*
y,

15

-A es un radical seleccionado entre el grupo formado por -OR₁ y
-NR₂R₃; donde R₁, R₂ y R₃ representan independientemente -H o
-(C₁-C₄)-alquilo;

m es 0 ó 1;

20

-D y -E son -H o bien radicales de carbono del tipo -G-I-J-K donde

-G- es un enlace o bien un birradical que se selecciona
independientemente entre -(CH₂)₁₋₄-, -(CH₂)₁₋₄-O-, -(CH₂)₁₋₄-S-,
-(CH₂)₁₋₄-O-(CH₂)₁₋₄- y -(CH₂)₁₋₄-S-(CH₂)₁₋₄-;

25

-I- es un birradical de un ciclo seleccionado entre los siguientes
grupos:

30

a) ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y
ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno
o varios radicales seleccionados independientemente entre
-OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
(C₁-C₄)-alcanóilo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanóíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,

(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por
uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

5

- b) un heterociclo de cinco o seis miembros que contiene de
uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y N,
pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido
por uno o varios radicales seleccionados
independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH,

10

-NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo
sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y
(C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios
-OH o -F;

15

- c) benceno o benceno sustituido opcionalmente con uno o
varios radicales seleccionados independientemente entre
-OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo
sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y
(C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios
-OH o -F; y

20

25

- d) un sistema bicíclico consistente en un benceno fusionado
con un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente
puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados
entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico
opcionalmente sustituido por uno varios radicales
seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O),
-CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,

30

35

(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

5 -J- es un enlace o bien un birradical seleccionado entre los siguientes grupos:

a) -(CH₂)₁₋₄-alquilideno;

b) -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -OCO-, -COO-, -OCONR₂-,
-NR₂COO-, -CONR₂-, -NR₂CO-, -NR₂-, -NR₂SO₂-,
-SO₂NR₂-; y

c) -O-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-O-, -S-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-S-,
-SO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO-, -SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂-,
-OCO-(C₁-C₄)-, -COO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-OCO-,
- (C₁-C₄)-COO-, -OCONR₂-(C₁-C₄)-, -NR₂COO-(C₁-C₄)-,
- (C₁-C₄)-OCONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂COO-, -CONR₂-(C₁-C₄)-,
-NR₂CO-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-CONR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂CO-,
-NR₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-NR₂-, -SO₂NR₂-(C₁-C₄)-,
-NR₂SO₂-(C₁-C₄)-, -(C₁-C₄)-SO₂NR₂-, -(C₁-C₄)-NR₂SO₂-;

-K es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

a) -H;

b) (C₁-C₄)-alquilo;

c) un radical de un ciclo seleccionado entre los siguientes:
ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y
ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno

25 o varios radicales seleccionados independientemente entre
-OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,

(C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,

(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,

(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,

30 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por
uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

d) un radical procedente de un heterociclo de cinco o seis
miembros que contiene de uno a tres heteroátomos
seleccionados entre O, S y N, pudiendo estar dicho
heterociclo opcionalmente sustituido por uno o varios

35

radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

e) fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-Z

es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

a) -Q-I-J-T donde

-Q- es un birradical -(CH₂)₁₋₃;

-I- es tal y como se ha definido anteriormente;

-J- es tal y como se ha definido anteriormente; y

-T es un radical seleccionado entre los siguientes grupos:

a.a) -H;

a.b) (C₁-C₄)-alquilo;

a.c) un radical procedente de un ciclo seleccionado entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y ciclohexeno, todos ellos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,

- (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 5 a.d) un radical procedente de un heterociclo de cinco o
 seis miembros que contiene de uno a tres
 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo
 estar dicho heterociclo opcionalmente sustituido por
 uno o varios radicales seleccionados
 10 independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH,
 -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
 (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 15 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
 varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 20 a.e) fenilo, o fenilo sustituido opcionalmente con uno o
 varios radicales seleccionados independientemente
 entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,
 (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
 25 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
 -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
 por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 30 a.f) un radical procedente de un sistema bicíclico
 consistente en un benceno fusionado con un anillo de
 cinco o seis miembros que opcionalmente puede
 contener de uno a tres heteroátomos seleccionados
 entre O, S y N, pudiendo estar dicho sistema bicíclico
 opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
 35 seleccionados independientemente entre -OH, oxo
 (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br,
 (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,

(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
 (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
 -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
 por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

b) -(CH₂)_s-X-P-I-J-T donde

s es 2 ó 3;

-X- se selecciona entre el grupo formado por -O-, -S-, -SO-,
 -SO₂- y -NR₄-, siendo R₄ un radical seleccionado entre el
 grupo:

b.a) -H;

b.b) (C₁-C₁₀)-alquilo;

b.c) cicloalquilo, cicloalquil-CO-, cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo
 y cicloalquil-(C₁-C₃)-alcanoílo, donde el cicloalquilo es
 un anillo de cinco o seis miembros que puede estar
 opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
 seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
 -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,

(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o

varios -OH o -F, y -(C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
 opcionalmente por uno o varios OH o F;

b.d) fenilo, fenilo-CO-, fenilo-(C₁-C₃)-alquilo y
 fenilo-(C₁-C₃)-alcanoílo, pudiendo estar dicho anillo
 aromático opcionalmente sustituido por uno o varios
 radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH, -NO₂,
 -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
 (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
 (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o

varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y

b.e) un heterociclo, heterociclo-CO,
heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo y
heterociclo-(C₁-C₃)-alcanoílo, donde el heterociclo es
un anillo de cinco o seis miembros que contiene de
uno a tres heteroátomos seleccionados entre O, S y
N, pudiendo estar dicho heterociclo opcionalmente
sustituido por uno o varios radicales seleccionados
entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl,
-Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxycarbonilo,
(C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo,
(C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃,
-CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente
por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;

-P- es un enlace o bien un birradical -(CH₂)₁₋₄;

-I- es tal y como se ha definido anteriormente;

-J- es tal y como se ha definido anteriormente; y

-T es un radical tal y como se ha definido anteriormente;

c) -(CH₂)_u-CO-NR₅-P-I-J-T donde

u es 1 ó 2;

-R₅ es un radical seleccionado entre el grupo:

c.a) -H;

c.b) (C₁-C₁₀)-alquilo;

c.c) cicloalquilo y cicloalquil-(C₁-C₃)-alquilo, donde el
cicloalquilo es un anillo de cinco o seis miembros que
puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios
radicales seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO,
-SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o

- varios -OH o F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- 5 c.d) fenilo y fenilo-(C₁-C₃)-alquilo, pudiendo estar dicho
anillo aromático opcionalmente sustituido por uno o
varios radicales seleccionados entre -OH, -CHO, -SH,
-NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
10 (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
(C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- 15 c.e) un heterociclo y heterociclo-(C₁-C₃)-alquilo, donde el
heterociclo es un anillo de cinco o seis miembros que
contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados
entre O, S y N, pudiendo estar dicho heterociclo
opcionalmente sustituido por uno o varios radicales
20 seleccionados entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂,
-CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo,
(C₁-C₄)-alcoxycarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo,
(C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-,
(C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃,
25 (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o
varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido
opcionalmente por uno o varios -OH o -F;
- P- es tal y como se ha definido anteriormente;
- I- es tal y como se ha definido anteriormente;
- 30 -J- es tal y como se ha definido anteriormente; y
-T es tal y como se ha definido anteriormente;
- d) -(CH₂)_s-NR₆R₇ donde s es tal y como se ha definido
anteriormente y R₆R₇ junto con el N están unidos formando
un ciclo de cinco o seis miembros que puede contener
opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales
35 seleccionados entre el grupo formado por O, S y N, y puede
estar fusionado o sustituido con uno o dos ciclos de cinco o

- seis miembros que pueden contener a su vez uno o varios heteroátomos seleccionados entre grupo formado O, S y N, pudiendo estar opcionalmente todos ellos sustituidos por uno o varios radicales seleccionados independientemente entre -OH, oxo (=O), -CHO, -SH, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, (C₁-C₄)-alcanoílo, (C₁-C₄)-alcoxicarbonilo, (C₁-C₄)-alcanoíloxilo, (C₁-C₄)-alquilsulfinilo, (C₁-C₄)-alquilsulfenilo, (C₁-C₄)-alquilsulfonilo, (C₁-C₄)-alquiloxi-SO₂-, (C₁-C₄)-alquil-SO₂O-, -NR₂R₃, -CONR₂R₃, (C₁-C₄)-alquilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F, y (C₁-C₄)-alcoxilo sustituido opcionalmente por uno o varios -OH o -F; y
- e) -(CH₂)_u-CO-NR₆R₇ donde u es tal y como se ha definido anteriormente y R₆R₇ son tal y como se han definido anteriormente;

con la condición de que en la fórmula (I) no se da ninguna de las siguientes circunstancias:

- que simultáneamente m sea 1 y -E sea -H, fenilo o bencilo no sustituidos; o
- que -Z sea un radical donde -T sea -H, -J- sea un enlace y -I- sea piperidinilo unido al birradical -P- o -Q- a través de sus posiciones 2-, 3- ó 4-.
2. Compuesto según la reivindicación 1 donde -E es -H y -D es un radical del tipo -G-I-J-K.
3. Compuesto según la reivindicación 1 donde -E es un radical del tipo -G-I-J-K y -D es -H.
4. Compuesto según la reivindicación 1 donde m es 0.
5. Compuesto según la reivindicación 2 donde m es 0.
6. Compuesto según la reivindicación 3 donde m es 0.

7. Compuesto según la reivindicación 1, donde -Z es un radical del tipo -Q-I-J-T.

8. Compuesto según la reivindicación 7, donde m es 0.

5

9. Compuesto según la reivindicación 1, donde -Z es un radical del tipo $-(CH_2)_s-X-P-I-J-T$.

10. Compuesto según la reivindicación 9, donde m es 0, s es 2 y -X- es -O-.

10

11. Compuesto según la reivindicación 9, donde m es 0, s es 2 y -X- es -NR₄-.

12. Compuesto según la reivindicación 1, donde -A es un radical de tipo -OR₁.

15

13. Composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, como principio activo, y excipientes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

20

14. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento terapéutico de enfermedades humanas o animales.

25

15. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor PPAR_γ.

30

16. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de condiciones asociadas con enfermedades metabólicas.

35

17. Uso según la reivindicación 16 para el tratamiento de la diabetes *mellitus* no insulino dependiente (DMNID).

18. Uso según la reivindicación 16 para el tratamiento de la obesidad.

19. Uso según la reivindicación 16 para el tratamiento de la hipercolesterolemia y otras patologías mediadas por lípidos.
- 5 20. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la inflamación y procesos inflamatorios en general.
- 10 21. Uso según la reivindicación 20 para el tratamiento de la artritis reumatoide y la aterosclerosis.
22. Uso según la reivindicación 20 para el tratamiento de la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 15 23. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades óseas.
- 20 24. Uso del compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento del cáncer.
- 25 25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, donde el medicamento se administra por vía oral, parenteral o tópica.

PCT/EP2004/006330



due



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.